

Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

## **TERAPIA SISTÉMICA NO CANCRO DA MAMA METASTIZADO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA ILUSTRADA COM UM CASO CLÍNICO**

Pedro Manuel Correia Castro<sup>a</sup>

Orientadora

**Maria da Glória da Silva Ferreira<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Aluno do 6º Ano (Profissionalizante) do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

<sup>b</sup>Docente externa do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; Assistente Hospitalar Graduada de Oncologia do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António

Porto, 2016

## **AGRADECIMENTOS**

A elaboração deste trabalho não teria sido possível sem algumas contribuições que se revelaram importantes, de uma forma ou outra. Por esse motivo, impõem-se alguns agradecimentos pessoais.

Em primeiro lugar, à Dra. Glória Ferreira, que me orientou ao longo deste processo de forma incansável, demonstrando sempre a disponibilidade e simpatia que lhe são características.

À minha família, por ser um suporte sempre presente, e acompanhar cada passo desta caminhada de seis anos que agora se aproxima do fim. Deixo uma dedicatória especial à minha avó, Margarida Correia, que lutou e venceu um cancro da mama (felizmente, não metastizado).

Aos meus amigos, pelos momentos de descontração que vamos partilhando quando o stress das obrigações ameaça tomar conta de nós.

E a uma pessoa muito especial, que me apoia todos os dias, nos bons e maus momentos. Que possamos partilhar muitos mais no futuro.

## RESUMO

*Introdução:* O cancro da mama é a segunda neoplasia mais frequente em todo o mundo, afetando quase exclusivamente mulheres. Quando ocorre metastização, está associado a pior prognóstico e menor sobrevida. Dada a ausência de tratamentos curativos, a terapia do cancro da mama metastizado é sobretudo dirigida à palição de sintomas. A terapia sistémica, nas suas várias modalidades, é usada com o objetivo de proporcionar melhor qualidade de vida e maior sobrevida.

*Objetivo:* O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão das terapias sistémicas atualmente disponíveis ou em estudo, no tratamento do cancro da mama metastizado, ilustrando a discussão com um caso clínico de uma doente seguida no Centro Hospitalar do Porto.

*Desenvolvimento:* A escolha do melhor tratamento está dependente da classificação molecular do tumor de acordo com o *status* dos recetores hormonais e HER2. Em doentes com expressão de recetores de estrogénios e/ou progesterona, a terapia hormonal com tamoxifeno ou inibidores da aromatase está indicada. Quando o tumor é positivo para HER2, deve ser realizada terapia dirigida. A recomendação atual para tratamento de primeira linha é a associação dupla de trastuzumab e pertuzumab, combinada com um taxano, ou com um agente endócrino quando a neoplasia é também positiva para recetores hormonais. Em tumores triplo negativos, a quimioterapia é o único tratamento eficaz, podendo ser realizada com citotóxicos em monoterapia ou combinação, de acordo com as necessidades e limitações da doente.

*Conclusão:* Apesar de as terapias atualmente disponíveis serem responsáveis pelo aumento da sobrevida e melhoria considerável da qualidade de vida das doentes com cancro da mama metastizado, o desenvolvimento de resistências continua a ser um fator a contornar com novos agentes. Os ensaios clínicos têm uma importância fulcral neste processo.

**Palavras-chave:** Cancro da Mama; Metástases; Quimioterapia; Agentes Antineoplásicos Hormonais; Terapia Molecular Dirigida; Combinações de Fármacos Anti-neoplásicos; Revisão

## ABSTRACT

*Introduction:* Breast cancer is the second more frequent neoplasm worldwide, affecting almost exclusively women. When metastization occurs, it is associated with worse prognosis and survival. Given the absence of curative treatments, therapy in metastatic breast cancer is directed at palliation of symptoms. Systemic therapy, in its various modalities, is used aiming to a better life quality and longer survival.

*Objective:* The purpose of this document is to review systemic modalities of therapy that are currently available or in clinical trials, for treatment of metastatic breast cancer, illustrating this discussion with a clinical case of a patient followed in Centro Hospitalar do Porto.

*Discussion:* Choice of the best treatment depends on the molecular classification of the tumour, according to hormonal receptors and HER2 status. In patients with oestrogen and/or progesterone receptor expression, hormonal therapy with tamoxifen or aromatase inhibitors is indicated. When the tumour is positive for HER2, directed therapy must be used. Actual recommendations for first line therapy include an association of trastuzumab and pertuzumab, combined with a taxane, or an endocrine agent when the neoplasm is also positive for endocrine receptors. In triple negative tumours, chemotherapy is the only effective treatment, either with monotherapy or combination cytotoxic drugs, according to patient needs and limitations.

*Conclusion:* Despite the fact that currently available therapies are responsible for a longer survival and significant improvement in quality of life for metastatic breast cancer patients, the development of resistance is an important target for new agents. Clinical trials play a significant role in this process.

**Keywords:** Breast Cancer; Neoplasm Metastases; Chemotherapy; Antineoplastic Hormonal Agents; Targeted Molecular Therapy; Antineoplastic Drug Combinations; Review

# ÍNDICE

AGRADECIMENTOS .....	ii
RESUMO .....	iii
ABSTRACT .....	iv
SIGLAS .....	vi
INTRODUÇÃO.....	1
DESENVOLVIMENTO.....	3
1. Metástases.....	3
2. Cancro da Mama Metastizado .....	4
2.1. Biomarcadores Tumorais.....	4
2.2. Classificação Molecular .....	6
3. Terapia Sistémica .....	8
3.1. Quimioterapia .....	8
3.2. Terapia Endócrina.....	10
3.3. Terapia Dirigida.....	12
3.3.1. HER2 .....	12
3.3.2. PI3K/Akt/mTOR .....	14
3.3.3. CDK 4/6.....	16
3.3.4. VEGF.....	16
3.4. Tratamento das Metástases .....	17
3.5. Cirurgia do Tumor Primário .....	18
4. Recomendações Terapêuticas.....	20
4.1. Tumores Luminais.....	20
4.2. HER2+ .....	20
4.3. Triplo Negativos .....	21
5. Caso Clínico .....	22
6. Discussão.....	24
CONCLUSÃO.....	25
BIBLIOGRAFIA .....	26
ANEXOS .....	32
1. Tratamentos Sistémicos para o CMM .....	32

## SIGLAS

**ARE** – Antagonistas dos recetores de estrogénios

**ASAT** – Aminotransferase aspartato

**ALAT** – Aminotransferase alanina

**CTC** – Células tumorais em circulação

**CTD** – Células Tumorais Disseminadas

**CMM** – Cancro da mama metastizado

**DGS** – Direção Geral da Saúde

**FA** – Fosfatase alcalina

**FEVE** – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

**GGT** – Gama-glutamyl transferase

**GnRH** – *Gonadotropin releasing hormone*, Hormona libertadora da gonadotropina

**HER2** – *Human epidermal growth factor receptor*, Recetor do fator de crescimento epitelial humano

**IA** – Inibidor(es) da aromatase

**MRE** – Moduladores dos recetores de estrogénios (MRE)

**NST** – *No special type*; Designa os carcinomas da mama sem subtipo histológico específico (lobular, tubular, cribiforme, etc.)

**OS** – *Overall survival*, Sobrevida total

**PET** – *Positron Emission Tomography*, Tomografia por emissão de positrões

**PFS** – *Progression free survival*, Sobrevida sem progressão

**RH** – Recetores hormonais

**RMN** – Ressonância Magnética

**T-DM1** – Ado-trastuzumab emtansina, um conjugado fármaco-anticorpo

**TC** – tomografia computadorizada

**TNM** – *Tumour, Node, Metastases*; Sistema de estadiamento

**TTP** – *Time to progression*, Período sem progressão

## INTRODUÇÃO

O cancro da mama é a segunda neoplasia mais comum em todo o mundo, e a mais frequente no sexo feminino, com uma incidência de 1.67 milhões de novos casos em 2012. São atribuíveis ao cancro da mama cerca de 522.000 mortes anuais<sup>(1)</sup>. O Cancro da Mama Metastizado (CMM) é atualmente uma forma de apresentação rara, devido à instituição de programas de rastreio que permitem um diagnóstico precoce. Contudo, a evolução ou recorrência da doença condiciona que cerca de 30% das doentes desenvolvam metastização, com uma sobrevida mediana de 2-3 anos<sup>(2, 3)</sup>.

Alguns fatores de risco para o desenvolvimento de cancro da mama incluem o sexo, idade e história familiar. A história reprodutiva da mulher tem também um peso importante na génese destes tumores: a menarca precoce, menopausa tardia e nuliparidade representam um risco acrescido<sup>(4)</sup>. Em termos genéticos, mutações dos genes *BRCA1* e *BRCA2* conferem risco elevado e são frequentemente encontradas em cancros hereditários; outros genes de suscetibilidade contribuem com um risco moderado, interagindo com fatores ambientais<sup>(5)</sup>.

A instituição de programas de rastreio condicionou uma redução na mortalidade próxima dos 40%. Contudo, deve ter-se em conta o risco de sobre-tratamento, sendo ocasionalmente diagnosticados tumores benignos que podem levantar dúvidas quanto à abordagem terapêutica mais correta. Na opinião de alguns autores, este problema limita o benefício dos programas de rastreio; outros defendem que o uso de ferramentas adequadas permite avaliar quais os casos de risco que devem ter uma abordagem terapêutica mais intensiva<sup>(6-8)</sup>. Em Portugal, a norma corrente da DGS recomenda o rastreio mamográfico a cada dois anos para mulheres entre os 50 e os 69 anos, e a cada 2-3 anos para mulheres com idade superior a 69 anos, podendo este estudo ser complementado através de ecografia. Em mulheres mais jovens sem risco aumentado não está recomendado o rastreio<sup>(9)</sup>.

A apresentação clínica característica é o aparecimento de um nódulo mamário, por vezes associado a escorrência, inversão do mamilo, retração da mama, ou dor. Após o exame físico, deve ser documentado o tamanho, regularidade e mobilidade do nódulo em relação aos planos profundos. Lesões sólidas persistentes com características suspeitas devem ser avaliadas por mamografia e *core* biópsia. Na apresentação sub-clínica a doença é assintomática, detetada apenas em mamografia de rastreio pela presença de microcalcificações e distorção arquitetural *de novo*<sup>(10)</sup>.

A avaliação patológica é confirmatória, devendo relatar o tipo histológico e grau do tumor, assim como o índice de proliferação Ki67 e o *status* dos recetores de estrogénios, progesterona, e do fator de crescimento epitelial humano (HER2)<sup>(11)</sup>. A classificação histológica fornece informações importantes quanto à capacidade do tumor de invadir tecidos adjacentes<sup>(12)</sup>; por sua vez, o estadiamento clínico deve considerar características do tumor primário, metástases locorregionais, e presença de metástases à distância (TNM), de acordo com o sistema recomendado pelo *American Joint Committee on Cancer*. A presença de sintomas noutros órgãos e o resultado da *core* biópsia podem ditar a investigação sistémica para despiste de metástases à distância<sup>(11)</sup>.

O CMM não dispõe de tratamento curativo. No entanto, várias são as armas terapêuticas à disposição para tratamento paliativo<sup>(11)</sup>. A terapia sistémica pode ser distinguida em três grandes grupos: quimioterapia, com recurso a agentes citotóxicos que inibem o crescimento celular e induzem a apoptose; terapia hormonal, dirigida aos recetores de estrogénios e progesterona; e agentes dirigidos, que atuam por ligação a moléculas-alvo específicas. O objetivo do presente trabalho consiste em rever as indicações e benefícios de cada uma destas opções, de acordo com a classificação molecular dos tumores. A discussão será ilustrada com um caso clínico de uma doente com CMM seguida no Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar do Porto.



## DESENVOLVIMENTO

### 1. Metástases

As metástases são aglomerados de células neoplásicas que se encontram distantes do tumor primário, resultando de interações complexas entre estas e o estroma. Quando presentes, associam-se a um aumento da morbi-mortalidade. Apesar de serem frequentemente detetadas células neoplásicas em circulação, muitas doentes não desenvolvem metástases, devido à ineficácia do processo<sup>(13)</sup>.

Na primeira fase de metastização, algumas células neoplásicas desagregam-se do tumor primário e invadem a matriz extracelular, procurando atingir a circulação sistémica. A locomoção está dependente sobretudo de citocinas derivadas das células tumorais, mas também de produtos de degradação da matriz e fatores de crescimento que atuam no seu citoesqueleto. Posteriormente, ocorre disseminação vascular com colonização de tecidos à distância. De forma a escapar à apoptose, as células neoplásicas agregam-se entre si ou a outros elementos figurados do sangue, nomeadamente plaquetas, que as protegem e favorecem a sua implantação em novos locais. Os locais de deposição destas células dependem de anatomia, drenagem venosa do tumor primário, e tropismo de alguns tumores para tecidos específicos, dependente da existência de moléculas de adesão ou recetores quimiotáticos. Este processo demonstra o papel importante que a matriz extracelular desempenha durante a metastização, não apenas enquanto barreira mas também enquanto interface de sinalização recíproca com as células tumorais<sup>(3, 13)</sup>.

Estuda-se atualmente o papel de alguns genes no processo de metastogénese, dado que a sua identificação permitiria decisões terapêuticas dirigidas a estes achados. Para o cancro da mama, foram já identificados genes codificadores para duas enzimas, PTPRN2 e PLCβ1, cuja sobre-expressão está associada a uma maior concentração de cofilina no citoplasma das células tumorais, promovendo o *turnover* do seu esqueleto de actina e facilitando a locomoção. Clinicamente, já foi observado que doentes com sobre-expressão destes genes apresentam uma menor sobrevida em geral (*overall survival*, OS), bem como menor período sem progressão (*time to progression*, TTP) até ao aparecimento de metástases<sup>(14)</sup>.

## 2. Cancro da Mama Metastizado

O CMM ocorre quando a neoplasia invade outras estruturas e órgãos para além da mama. A origem das metástases é uma fase crucial: crê-se que exista uma hierarquia decorrente da heterogeneidade celular dentro do próprio tumor. Assim, podem distinguir-se duas classes principais de células: umas mais indiferenciadas, semelhantes a *stem cells*, que expressam genes de pluripotência, anti-apoptóticos e indutores de latência, responsáveis pela disseminação do tumor; e outras de características luminais, semelhantes ao tecido mamário normal, com maior ativação de genes de diferenciação. Uma experiência de transplantação de células com características *stem* para glândulas mamárias normais em ratos levou ao crescimento de grandes tumores de células luminais, demonstrando o potencial de iniciação e diferenciação tumoral do primeiro grupo celular. A transição do estado de quiescência para a replicação celular das células *stem-like* constitui neste momento um alvo terapêutico promissor<sup>(15)</sup>.

Apesar de o cancro da mama ser raramente detetado em estadio IV, cerca de 30% das doentes em estadios precoces vão ter progressão ou recorrência com metástases. A identificação das doentes de maior risco é um desafio atual da oncologia, pelo que se torna pertinente a discussão sobre biomarcadores preditores de prognóstico e da resposta ao tratamento<sup>(3)</sup>.

### 2.1. Biomarcadores Tumoriais

A estratificação de risco de doença metastática e tomada de decisões terapêuticas pode ser apoiada pela identificação de biomarcadores tumorais. A existência de terapias dirigidas a alguns desses biomarcadores está associada a melhor prognóstico, o que justifica a avaliação da sua existência nos tecidos de biópsia colhidos em todas as doentes<sup>(2)</sup>.

Há vários anos que são usados, com este intuito, os recetores hormonais (RH) de estrogénios e progesterona, bem como o recetor HER2, pesquisados por métodos imunohistoquímicos. A pesquisa dos RH considera-se positiva quando pelo menos 1% das células analisadas marcam positivamente para estes<sup>(16)</sup>. Por sua vez, existe sobre-expressão de HER2 quando ocorre marcação intensa em toda a circunferência das membranas de pelo menos 10% das células da amostra (IHC3+). Quando a marcação é

incompleta ou ocorre em menos de 10% das células, considera-se o ensaio dúbio (IHC2+), necessitando de confirmação por hibridização *in situ*<sup>(17)</sup>.

Aquando da detecção de metástases, deve ser realizada *core* biópsia com nova avaliação do *status* destes recetores. A sua expressão pode diferir daquela encontrada no tumor primário em 15-40% dos doentes<sup>(3)</sup>. Nestes casos, não está ainda estabelecido qual dos resultados deve guiar a decisão terapêutica. Alguns especialistas recomendam informalmente que o *status* das metástases deve ser tido em conta<sup>(18)</sup>; outros defendem que se deve iniciar terapia dirigida aos RH ou HER2 sempre que exista positividade, seja no tumor primário ou nas metástases<sup>(2)</sup>.

Para além dos RH e HER2, têm sido identificados novos marcadores com potencial de prever a probabilidade de progressão da doença. A detecção de células tumorais em circulação (CTC), ou de células tumorais disseminadas (CTD) em tecidos ou órgãos distantes é um deles. Por vezes estas células existem ainda antes do início da terapia sistémica, e alguns estudos sugerem que sejam mais prevalentes quando o tumor primário é negativo para RH e HER2. Tem-se verificado que a presença de CTC e CTD tem importância prognóstica, quer na recorrência de neoplasias de estadio inicial, quer na progressão de doença metastática<sup>(3)</sup>.

Um estudo conduzido pelo *National Cancer Institute* comprovou isto mesmo, ao demonstrar que em doentes com altos níveis de CTC pré-quimioterapia (>5 células/7,5mL de sangue) que assim se mantiveram após o primeiro ciclo de tratamento não beneficiaram da alteração do esquema de quimioterapia. O estudo demonstrou também que em doentes sem CTC antes do início da quimioterapia, e mesmo nas doentes com resposta no primeiro ciclo, a sobrevida foi significativamente maior<sup>(19)</sup>.

À semelhança das metástases, nas CTC e CTD o *status* dos RH e HER2 pode diferir do tumor primário. Esta variação pode dever-se à heterogeneidade das células tumorais, ou à sua evolução biológica com adaptação a vias de sinalização sistémica que favoreçam a formação de metástases. Resultados clínicos sugerem contudo que <1% das CTD sejam capazes de originar uma metástase clinicamente significativa, estando esta capacidade dependente do recrutamento de estroma e vasculatura que favoreçam o crescimento tumoral<sup>(3)</sup>.

Numa tentativa de identificar outros marcadores úteis, uma equipa de investigadores estudou um painel de dezasseis micro-RNA em circulação livre na corrente sanguínea com valor preditivo relativamente à OS, dos quais onze informavam também sobre a sobrevida sem progressão (*progression-free survival, PFS*). Os

resultados favoráveis, associados à facilidade de obter amostras para análise, pode contribuir para a generalização do seu uso<sup>(20)</sup>.

Novos métodos de análise do perfil genético completo ou de baterias de genes específicos são também promissores, apresentando frequentemente boa correlação clínica. Contudo, alguns resultados discordantes em ensaios clínicos ainda não permitiram a criação de um algoritmo que inclua estas tecnologias no estudo da neoplasia. Assim, a sequenciação completa do genoma não é atualmente aconselhada fora do contexto de ensaios clínicos<sup>(3)</sup>.

Quanto à capacidade de ditar a alteração do esquema de tratamento ou a sua interrupção, também não existe evidência que suporte o uso de um novo biomarcador isoladamente. Contudo, estudos têm revelado que o Antígeno Carcinoembrionário, bem como os antígenos neoplásicos CA15.3 e CA 27-29 podem apoiar as decisões quando integrados no contexto clínico e analítico adequado. O aumento dos seus títulos séricos em 20-30% poderá indicar uma falência do tratamento<sup>(18)</sup>.

## **2.2. Classificação Molecular**

Várias características associadas a cada subtipo molecular de CMM permitem prever o seu comportamento clínico, o que confere a esta classificação valor prognóstico. De forma a resumir estas informações, os tumores são agrupados em quatro categorias, com base na sua expressão de recetores hormonais e HER2.

São considerados tumores luminais aqueles que apresentam positividade para os RH e são negativos para o HER2; estes são ainda subdivididos em luminal A e luminal B. Os tumores luminal A apresentam alta positividade para RH e baixa atividade mitótica<sup>(11)</sup>. São os mais comuns, e também os que apresentam comportamento mais benigno, com baixa capacidade metastática<sup>(13)</sup>. Quando metastizam, o local mais frequente é o osso<sup>(21)</sup>. Os tumores luminal B, com baixa positividade para RH e alta atividade mitótica, são os mais comuns em doentes com mutações no gene BRCA2. Apresentam mais frequentemente anomalias cromossómicas comparativamente com os tumores luminal A, e têm melhor resposta à quimioterapia. Dentro da classificação luminal B, encontram-se ainda alguns tumores com positividade dupla para RH e HER2, por vezes designados de luminal/HER2<sup>(11, 13)</sup>.

Na terceira categoria encontram-se os tumores HER2+. São mais frequentes em mulheres jovens não caucasianas, e estão associados a menor OS, uma vez que são

tumores mal diferenciados, com translocações cromossômicas complexas e elevada carga mutacional<sup>(13)</sup>. Metastizam frequentemente no início da doença, sobretudo para osso, fígado, pulmões e cérebro<sup>(21)</sup>.

Por fim, são classificados como triplo negativos os tumores sem positividade para RH ou HER2. São mais frequentes nas mulheres pré-menopáusicas, assim como nas portadoras de mutações no gene BRCA1. Estão, por este motivo, associados a história familiar de cancro do ovário e outras síndromes neoplásicas<sup>(13)</sup>. Apresentam um crescimento rápido, podendo metastizar ainda em fases iniciais para pulmões, osso e cérebro, mas menos frequentemente para o fígado<sup>(21)</sup>. Apesar de cerca de 30% destas neoplasias apresentar resposta completa à quimioterapia, são frequentemente diagnosticadas recidivas nos primeiros cinco anos após o seu término<sup>(13)</sup>.

### 3. Terapia Sistémica

O CMM não tem atualmente um tratamento curativo. No entanto, vários tratamentos são usados com o intuito de prolongar a sobrevida das doentes e atrasar a progressão tumoral<sup>(2)</sup>.

A decisão sobre o melhor tratamento a instituir deve ser partilhada com a doente, baseada na melhor evidência disponível e tendo em vista os objetivos terapêuticos acordados. A doente deverá ter um profissional de saúde que a apoie e esclareça, fornecendo as informações necessárias para a tomada de decisões de forma consciente e ponderada. A escolha do tratamento tem em conta o *status* dos recetores, a realização de tratamentos prévios, locais metastizados, idade, *performance status*, comorbilidades, necessidade de controlo sintomático, *status* menopáusico, fatores psicológicos e socioeconómicos<sup>(2)</sup>.

As terapias sistémicas disponíveis podem ser divididas em quimioterapia, terapia endócrina (dirigida aos recetores de estrogénios e progesterona), e terapia dirigida a alvos específicos, sendo o mais estudado o recetor HER2.

#### 3.1. Quimioterapia

A quimioterapia atua por inibição do crescimento celular e indução da apoptose. No caso do CMM, duas classes principais de citotóxicos são usadas: antraciclinas, das quais se destaca a doxorrubicina; e taxanos, nomeadamente paclitaxel e docetaxel<sup>(22)</sup>. Em geral, os agentes citotóxicos são utilizados em primeira linha no tratamento do cancro da mama quando este é negativo para recetores hormonais (RH-), uma vez que em CMM RH+ o uso de terapia endócrina tem melhores resultados. As duas não podem ser utilizadas simultaneamente, pelo que em CMM RH+ a quimioterapia só está indicada como tratamento de primeira linha quando existe envolvimento visceral extenso e é necessária uma resposta tumoral rápida. Numa segunda fase, em mulheres com resistência à terapia endócrina, os quimioterápicos são também uma escolha adequada, uma vez que alguns tumores mantêm sensibilidade para estes agentes<sup>(23)</sup>.

A principal aplicação da quimioterapia em primeira linha ocorre nos CMM triplo negativos, onde este tratamento é o único eficaz. Os taxanos são a melhor escolha para início de terapia, uma vez que se revelaram mais eficazes que as antraciclinas neste contexto. Nos casos de CMM HER2+, a associação de um agente dirigido a este recetor

à quimioterapia apresenta melhores resultados terapêuticos. Apesar de ser frequentemente usada paliativamente, a quimioterapia permite melhoria da qualidade de vida, atrasa a progressão da doença e aumenta a sobrevida<sup>(23)</sup>.

Apesar de uma resposta inicial favorável em muitos casos, o uso de quimioterapia está indicado até que ocorra progressão da doença ou toxicidade para além de limites acordados entre médico e doente<sup>(22)</sup>. Por esse motivo, é inevitável que a longo prazo surja resistência à terapia por diversos mecanismos: no caso das antraciclinas, que atuam na topoisomerase II inibindo a replicação de DNA, ocorre por vezes amplificação do gene que codifica para esta proteína; alterações na expressão da isoforma da beta-tubulina surgem nas doentes tratadas com taxanos, que inibem a função dos microtúbulos na divisão celular<sup>(23)</sup>.

Em doentes tratadas com antraciclinas que desenvolvam resistência, estas não devem ser novamente utilizadas, devido ao acumular de toxicidade cardíaca potencialmente irreversível por ação destes fármacos na topoisomerase-II $\beta$  dos cardiomiócitos e libertação de espécies reativas de oxigénio<sup>(24)</sup>. Nestes casos, os taxanos são a terapia indicada como segunda linha<sup>(22)</sup>; contudo, deve ter-se em atenção que estes também apresentam toxicidade, nomeadamente reações de hipersensibilidade, parestesias e neutropenia. O *nab*-paclitaxel, uma formulação deste taxano associado à albumina, torna-o altamente solúvel e permite menor toxicidade, para além de maior TTP<sup>(25)</sup>.

Nos restantes casos de resistência, a escolha do novo esquema deve começar por uma ponderação de quais os agentes citotóxicos usados previamente, e quais as toxicidades e resistências que advieram desse tratamento. Posteriormente, deve ser decidido se será utilizado um agente isolado ou em combinação. Neste momento, estão aprovados formalmente três citotóxicos como terapia de segunda linha<sup>(23)</sup>.

A capecitabina atua por inibição da síntese de timidilato, e apresenta uma resposta tumoral média de 20% em doentes previamente tratadas com dois a três regimes de quimioterapia. Devido a alguma toxicidade, nomeadamente gastrointestinal, o uso de doses baixas e/ou alternância de semanas são usados sem prejuízo sobre a eficácia<sup>(23)</sup>.

O ixabepilone apresenta atividade estabilizadora de microtúbulos de forma semelhante aos taxanos, sendo eficaz mesmo em linhas celulares resistentes. É usado em combinação com a capecitabina, apresentando melhor PFS comparativamente com o uso isolado desta. Contudo, a OS não é significativamente aumentada, provavelmente devido à toxicidade da combinação. Por este motivo, é uma terapia reservada para doentes com

pior *performance status*, uma vez que neste grupo se detetou menor toxicidade cumulativa<sup>(23)</sup>.

A terceira terapia indicada é o mesilato de eribulina, que atua por criação de agregados não funcionais de tubulina. Um ensaio clínico testou o uso deste fármaco em doentes tratadas previamente com 2-5 linhas de quimioterapia, demonstrando aumento médio da OS sem maior ocorrência de efeitos adversos. Estes resultados permitiram a sua aprovação como terapia de terceira linha ou posterior<sup>(23)</sup>. Um estudo desenvolvido no Japão em mulheres com CMM RH+/HER2- avaliou retrospectivamente o uso de eribulina comparativamente com agentes quimioterápicos convencionais, demonstrando superioridade da primeira independentemente do seu uso como primeira linha, segunda, ou mais tardia. Neste país, a eribulina pode ser utilizada em qualquer fase do tratamento<sup>(26)</sup>. Contudo, um outro ensaio clínico comparou o uso de eribulina *versus* capecitabina no contexto de segunda linha, não conseguindo demonstrar superioridade deste agente<sup>(27)</sup>.

Apesar de não estarem formalmente indicados, são por vezes usados outros agentes anti-tubulina (vinorelbina), anti-metabolitos (gemcitabina), e platinos (carbaplatino, cisplatino). Sobre estes tratamentos, menos dados existem. A combinação de gemcitabina com vinorelbina apresentou melhor PFS comparativamente com a vinorelbina isolada, sem no entanto aumentar a OS. Os platinos, por vezes também usados conjuntamente com a gemcitabina, apresentam boa efetividade em doentes com mutações do gene BRCA, com o carboplatino a apresentar menos toxicidade comparativamente ao cisplatino<sup>(23)</sup>.

### **3.2. Terapia Endócrina**

Sempre que seja relatada na biópsia do tumor positividade para RH, está indicada a realização de terapia endócrina em primeira linha, mesmo que exista doença visceral<sup>(11)</sup>. No contexto metastático, excetuam-se a esta recomendação casos em que existe crise visceral, ou seja, disfunção grave de órgão decorrente da progressão da doença, ou resistência endócrina primária (progressão nos primeiros seis meses de terapia) ou secundária (após os primeiros seis meses de tratamento)<sup>(2, 11)</sup>.

São três as principais classes de fármacos utilizados na terapia endócrina: os moduladores dos recetores de estrogénios (MRE), os inibidores da aromatase (IA), e os antagonistas dos recetores de estrogénios (ARE). Recomenda-se uma utilização



sequencial destes fármacos à medida que surgem resistências, embora ainda não se tenha conseguido identificar a melhor sequência. A base para esta recomendação advém da constatação de que usualmente a resistência é específica para o fármaco em uso: uma doente que desenvolva resistência ao tratamento com MRE pode responder à terapia de segunda linha com IA, e vice-versa<sup>(28)</sup>.

O tamoxifeno é o MRE clássico, atuando por ligação aos recetores de estrogénios e ativação de uma cascata de sinalização distinta dos estrogénios endógenos, que inibe os seus efeitos<sup>(16)</sup>. É o tratamento geralmente selecionado para doentes pré-menopáusicas, juntamente com a ablação ovárica cirúrgica (ooforectomia) ou química (com agonistas da GnRH). Apesar de esta associação não ser consensual, alguns estudos demonstram que tem resultados semelhantes à quimioterapia, podendo ser usada em sua substituição<sup>(11)</sup>.

Os IA são eficazes na diminuição dos níveis de estrogénios circulantes, principalmente nas mulheres pós-menopáusicas. Os principais IA são anastrozole e letrozole, IA não-esteróides que têm uma ligação reversível à aromatase, e exemestano, um IA esteroide que se liga a esta irreversivelmente. Está documentado um maior período livre de doença em doentes menopáusicas tratadas com IA comparativamente com tamoxifeno, e mesmo em mulheres pré-menopáusicas com contra-indicações ao uso de tamoxifeno, o uso de um IA em conjunto com ablação ovárica é também uma alternativa viável. Em doentes tratadas com tamoxifeno que se tornam menopáusicas nos primeiros cinco anos de tratamento, verificou-se um benefício na mudança da terapia para letrozole<sup>(11, 28)</sup>.

Por fim, os ARE são fármacos que atuam no recetor dos estrogénios bloqueando os processos intracelulares mediados por esta hormona. O fulvestrant, principal agente desta classe, bloqueia a dimerização do recetor de estrogénios e a sua ligação ao DNA, aumentando ainda o *turnover* e degradação deste recetor à superfície da membrana. Ensaios clínicos demonstraram que a sua eficácia não é inferior a qualquer das duas classes anteriores, sendo que quando usado em maiores doses pode inclusivamente ter melhores resultados que o anastrozole<sup>(28, 29)</sup>.

Sobre combinações de terapias endócrinas, ensaios pré-clínicos demonstraram uma maior eficácia na utilização de fulvestrant em ambientes pobres em estrogénios, pelo que a combinação de fulvestrant com anastrozole foi testada como terapia de primeira linha<sup>(29)</sup>. Os resultados são contraditórios: o ensaio FACT reportou eficácia semelhante entre doentes a quem foi administrada a combinação dos dois fármacos e doentes que receberam apenas anastrozole<sup>(30)</sup>; o ensaio SWOG demonstrou uma ligeira vantagem para

a combinação, mas apenas em doentes sem tratamento prévio com tamoxifeno<sup>(31)</sup>. Crê-se que as doentes com positividade para ambos os RH (estrogénios e progesterona) serão as que mais beneficiam desta terapia combinada<sup>(28)</sup>.

O maior desafio atual é o desenvolvimento de métodos capazes de identificar quais as doentes que teriam melhor resposta a cada modalidade terapêutica, de forma a evitar o desenvolvimento de resistências. Um novo mecanismo de resistência secundária à terapia endócrina identificado são as mutações no gene *ESR1*, frequentes nestas doentes mas raras em mulheres com CMM sem terapia endócrina prévia<sup>(32)</sup>.

### **3.3. Terapia Dirigida**

Os agentes dirigidos são desenhados para atingimento de um alvo molecular específico<sup>(33)</sup>. O primeiro grande exemplo de sucesso nesta classe é a terapia anti-HER2, mas ao longo dos anos novos alvos moleculares têm sido identificados. Utilizadas em monoterapia ou em combinação, as terapias dirigidas são uma área de interesse crescente por apresentarem uma atividade restrita às células com o marcador pretendido, e consequentemente menor toxicidade.

#### **3.3.1. HER2**

Cerca de 25-30% dos cancros da mama são HER2+; no seu tratamento estão indicadas as terapias dirigidas em primeira linha, com benefício acrescido quando estes agentes são conjugados com terapia endócrina ou quimioterapia<sup>(2, 34-36)</sup>.

O agente mais usado com este intuito é o trastuzumab, um anticorpo monoclonal dirigido ao subdomínio extracelular IV da proteína HER2, que bloqueia a sua homodimerização. A sua toxicidade é sobretudo cardíaca, e tem efeito cumulativo com o uso de antraciclinas, motivo pelo qual se desaconselha o seu uso conjunto<sup>(35)</sup>. Deverá ser avaliada trimestralmente a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), e suspenso o fármaco se esta for inferior a 50% ou tiver um decréscimo superior a 10%. Na maior parte dos casos, a toxicidade cardíaca é reversível, normalizando após suspensão do trastuzumab<sup>(37)</sup>.

O benefício em termos de sobrevida da associação do trastuzumab a agentes quimioterápicos levou à preferência da sua utilização na sua formulação combinada, estando a monoterapia reservada para terapia de manutenção, com eficácia mantida.

Apesar dos resultados favoráveis, tendencialmente todas as doentes acabam por apresentar progressão da sua doença, e em cerca de 30-50% dos casos o trastuzumab não é eficaz mesmo como terapia de primeira linha<sup>(35)</sup>.

O pertuzumab é também um anticorpo monoclonal que se liga ao subdomínio extracelular II do HER2 (diferente do trastuzumab), impedindo a sua dimerização com outros recetores da família HER, nomeadamente o HER3<sup>(35)</sup>. Dado que o pertuzumab e o trastuzumab apresentam atividades distintas mas complementares, foi estudada a sua associação no tratamento de doentes com progressão sob tratamento com trastuzumab e quimioterapia, com resultados favoráveis e sem toxicidade cumulativa<sup>(38)</sup>. O ensaio CLEOPATRA testou a combinação de trastuzumab com docetaxel associada a pertuzumab ou placebo em doentes sem tratamento prévio, e demonstrou maior PFS e OS no grupo tratado com a combinação tripla<sup>(36)</sup>. Estes resultados levaram à aprovação do uso da terapia tripla com trastuzumab, pertuzumab e um taxano (docetaxel ou paclitaxel) em primeira linha no CMM HER2+. Outras combinações de trastuzumab e pertuzumab com agentes quimioterápicos em estudo não demonstraram benefício significativo até ao momento<sup>(35)</sup>.

Com um mecanismo de ação distinto, o lapatinib é uma molécula que inibe os domínios tirosina-cinase dos recetores do fator de crescimento epitelial, incluindo o HER2. O fármaco é usado desde 2007, após um estudo que comprovou o benefício do uso de uma combinação de lapatinib com capecitabina em doentes que progrediram após tratamento com trastuzumab<sup>(23, 35)</sup>. Apesar de apresentarem OS e PFS ligeiramente inferiores, as combinações de lapatinib com vinorelbina e gemcitabina demonstraram-se também efetivas em tumores que progrediram após terapia com taxanos<sup>(39)</sup>. A combinação de lapatinib com trastuzumab após progressão apresentou também resultados positivos; contudo, a ocorrência de maior toxicidade, nomeadamente gastrointestinal, condicionou o uso de menores doses de lapatinib. Em tumores com positividade dupla (RH+ e HER2+), o lapatinib apresentou piores resultados comparativamente com o trastuzumab quando associado com um taxano em primeira linha<sup>(35)</sup>.

Os inibidores irreversíveis da tirosina cinase têm um espectro de ação alargado a vários recetores da família HER. O neratinib associado à capecitabina tem sido utilizado em doentes com resistência ao trastuzumab, com maior PFS em relação à combinação de lapatinib e capecitabina. O uso de neratinib com paclitaxel como terapia de primeira linha tem resultados semelhantes ao trastuzumab com paclitaxel, condicionando contudo menor incidência de metástases cerebrais<sup>(35)</sup>. O afatinib é uma molécula que inibe todos

os recetores HER; devido a PFS semelhante e OS inferior comparativamente com doentes tratadas com trastuzumab, esta terapia não é utilizada<sup>(40)</sup>.

Por fim, o ado-trastuzumab emtansina (T-DM1), uma molécula conjugada, resulta da ligação de emtansina, um citotóxico anti-microtúbulos, a anticorpos de trastuzumab. Esta formulação permite que a emtansina atue apenas nas células que expressem HER2, com menor toxicidade comparativamente com quimioterápicos clássicos. O fármaco foi aprovado em 2013 para CMM que progridem sob trastuzumab, após os resultados do ensaio clínico EMILIA comprovarem maior PFS e OS no grupo que recebeu T-DM1 comparativamente com um grupo tratado com lapatinib e capecitabina. Não se evidenciou toxicidade cardíaca, mas deve ser recordado que o T-DM1 só tem sido administrado a doentes tratadas previamente com trastuzumab, e que já têm portanto diminuição da função<sup>(35)</sup>. Um ensaio de fase Ib/II demonstrou boas taxas de resposta tumoral à associação de T-DM1 com pertuzumab no contexto metastático. Um ensaio de fase III com esta mesma associação está atualmente em desenvolvimento<sup>(41)</sup>. Foi ainda realizado um estudo que testou o uso de T-DM1 como terapia de primeira linha em comparação com a associação de trastuzumab e docetaxel, com resultados promissores<sup>(35)</sup>.

Apesar dos resultados discutidos anteriormente, não existe até este momento um ensaio clínico que compare diretamente as várias associações duplas de agentes anti-HER2. Para além da efetividade dessas terapias, seria importante compreender o seu potencial de cardiotoxicidade. Apesar de alguns estudos demonstrarem baixa toxicidade cumulativa, o recrutamento de doentes com critérios diferentes consoante o ensaio não permite uma comparação fiel destes dados<sup>(41)</sup>.

### 3.3.2. PI3K/Akt/mTOR

A via *PI3K/Akt/mTOR*, responsável pela proliferação, metabolismo e motilidade da célula, é uma das mais frequentemente afetadas em várias neoplasias. É uma via iniciada por ativação de vários recetores, nomeadamente HER2, *IGF-1* e da insulina. Estes recetores estimulam uma cascata de sinalização que inclui a família fosfoinosítide 3 cinase (*PI3K*), um conjunto de cinases lipídicas entre as quais se encontra a *PIK3CA*; a proteína cinase B (*Akt*), a reguladora central desta via; e o *mTOR* (*mammalian target of rapamycin*), composto por dois complexos, dos quais o *mTORC1* é responsável pelo crescimento anabólico da célula. O seu substrato *S6 cinase 1* pode ativar constitucionalmente o recetor de estrogénios, sem necessidade de ligando. O complexo

*mTORC2* é responsável pela organização do citoesqueleto de actina e pela regulação da ativação da *Akt*. O *PTEN* é um gene supressor tumoral, que inibe a cascata ao reverter a ativação da *Akt*<sup>(42)</sup>. As mutações do gene *PIK3CA* são ativadoras, estimulando a fosforilação da *Akt* e promovendo a atividade da via metabólica; as mutações do *PTEN* bloqueiam a ação supressora deste sobre esta via de sinalização<sup>(43)</sup>.

O everolimus é um inibidor do *mTOR* usado com exemestano no tratamento de mulheres pós-menopáusicas com CMM RH+, após falência da terapia endócrina. O ensaio clínico BOLERO-2 comprovou maior PFS com esta associação comparativamente ao uso de exemestano isolado. Uma vez que o everolimus apenas atua no domínio *mTORC1*, existem mecanismos de *feedback* responsáveis pelo desenvolvimento de resistências a este agente. O estudo TAMRAD apresentou também resultados positivos com a combinação de everolimus com tamoxifeno<sup>(42)</sup>.

O ensaio clínico BOLERO-3 estudou a associação de everolimus à terapia com trastuzumab para reduzir os níveis de resistência a este último em mulheres com CMM HER2+. A associação permitiu maior PFS, mas apenas no grupo de doentes com tumores RH-. Estes resultados podem indicar que a ativação dos recetores de estrogénios pode funcionar como mecanismo de fuga à inibição do everolimus<sup>(42, 43)</sup>. Devido ao aumento pouco significativo da PFS e tendo em conta a toxicidade verificada neste tratamento, não é atualmente recomendado<sup>(35)</sup>. A associação de lapatinib e everolimus tem-se revelado promissora em estudos pré-clínicos, embora não existam ainda ensaios clínicos em curso com esta associação<sup>(41)</sup>. Em doentes com neoplasias triplo negativas foi estudada a combinação de everolimus com paclitaxel, com ligeira melhoria da resposta clínica mas sem significância estatística<sup>(42, 43)</sup>.

As diferentes respostas entre grupos de doentes mais uma vez urge a pesquisa de marcadores que identifiquem quem beneficia do bloqueio dirigido ao *mTOR*. A análise genética de tumores da base de dados do estudo BOLERO-2 permitiu concluir que doentes que apresentem mais de uma mutação em simultâneo têm um benefício atenuado. Em tumores HER2+, a ativação mutacional do gene *PIK3CA* ou a supressão do *PTEN* condicionaram melhor resposta ao everolimus<sup>(42)</sup>.

A investigação sobre a via de sinalização *PI3K/Akt/mTOR* foca-se atualmente nos seus primeiros constituintes. Neste momento só existem dados finais do estudo FERGI, que avaliou o papel da adição de um inibidor do *PI3K*, pictilisib, ao fulvestrant, no tratamento de mulheres com neoplasias RH+ que evoluíram sob tratamento com IA; contudo, o aumento na PFS não foi estatisticamente significativo. Em breve serão

conhecidos também resultados de um ensaio clínico sobre o buparlisib, um outro inibidor do *PI3K*, atualmente a ser testado em mulheres que evoluíram após terapia com inibidores do *mTOR*<sup>(42)</sup>. Ambos estes agentes são inibidores pan-*PI3K*, uma vez que bloqueiam todas as isoformas desta molécula. Agentes específicos para certas isoformas poderão ser mais efetivos devido a uma ação mais direcionada, mas exigirão uma maior seleção das doentes<sup>(43)</sup>.

### 3.3.3. CDK 4/6

As cinases dependentes da ciclina 4 e 6 (*CDK4/6*) são responsáveis pela regulação do ciclo celular na transição entre as fases G1 e S. Em muitas neoplasias este ciclo encontra-se desregulado, com proliferação celular potenciada. Por este motivo, as cinases constituem um alvo terapêutico atrativo; ao inibir o ciclo mitótico, seria possível travar a proliferação descontrolada que acontece no cancro<sup>(44)</sup>.

Vários fármacos dirigidos a ciclinas estão em desenvolvimento, embora ainda nenhum tenha conseguido uma atividade anti-tumoral eficaz com bom perfil de segurança. Um desses fármacos, o palbociclib, mostrou eficácia anti-tumoral em fase pré-clínica, tanto em associação com tamoxifeno no tratamento de tumores RH+ com progressão prévia, como na associação com trastuzumab em tumores HER2+. O ensaio PALOMA-1 testou a associação de palbociclib a letrozole contra o segundo em monoterapia, em mulheres com tumores RH+ HER2-, demonstrando uma duplicação da PFS (20.2 vs 10.2 meses). Os efeitos adversos mais frequentemente registados incluíram neutropenia, leucopenia e fadiga, que condicionaram a suspensão ou adiamento do tratamento em algumas doentes<sup>(44)</sup>.

### 3.3.4. VEGF

O fator de crescimento endotelial vascular (*VEGF*) é responsável pela angiogénese. Foi verificado que tumores HER2+ estão frequentemente associados a níveis mais altos de *VEGF*, pelo que se concebe uma capacidade metastática aumentada destes tumores pelo facto de promoverem a proliferação vascular em seu redor<sup>(45)</sup>. Estudos com bevacizumab, um anticorpo monoclonal anti-*VEGF*, demonstraram uma eficácia menor no CMM comparativamente a outras neoplasias.

Vários ensaios têm testado a associação de bevacizumab a agentes citotóxicos como terapia de primeira e segunda linha. Apesar de apresentarem melhor resposta tumoral e melhor PFS, nenhum conseguiu demonstrar um aumento da OS, devido à recorrência da angiogénese após suspensão do tratamento<sup>(46)</sup>. O ensaio clínico TANIA comprovou o benefício da manutenção de terapia anti-*VEGF* mesmo após progressão em doentes previamente tratadas com bevacizumab, com um aumento da PFS<sup>(47)</sup>.

A combinação de bevacizumab com quimioterapia foi também testada em doentes com CMM triplo negativos, sem que se tenha observado benefício na adição do anticorpo, com mais eventos adversos no grupo tratado com a combinação<sup>(48)</sup>.

Em doentes com CMM HER2+, foi testada a adição de bevacizumab a uma combinação de trastuzumab e docetaxel, com um aumento pouco significativo da PFS e efeitos adversos frequentes<sup>(35)</sup>.

### **3.4. Tratamento das Metástases**

Dependendo da sua localização, as metástases de CMM podem ter respostas diferentes aos regimes terapêuticos. Por este motivo, devem ter-se em conta algumas adaptações destes regimes que aumentam a sua eficácia.

O local mais frequente de metástases no CMM é o osso, principalmente em tumores com expressão elevada de RH<sup>(13)</sup>. Em doentes com dor persistente e localizada, é importante a avaliação radiológica através de PET. Após o diagnóstico de uma metástase óssea, deve ser iniciado tratamento com bifosfonatos, de forma a controlar a dor, prevenir a ocorrência de fraturas e reduzir a destruição óssea<sup>(2)</sup>. Para além do ácido zoledrónico intra-venoso, foi testada uma fórmula oral de ácido ibandrónico, com resultados inferiores<sup>(49)</sup>. O denosumab, um anticorpo monoclonal, é usado também no tratamento de metástases ósseas, atuando por ligação ao *RANKL* e inibição da diferenciação dos osteoclastos. Tem-se demonstrado uma redução na incidência de complicações ósseas com este tratamento comparativamente ao ácido zoledrónico, apesar de não haver benefício em termos de OS<sup>(50)</sup>. A radioterapia localizada é o tratamento de escolha em metástases isoladas, com correção ortopédica prévia se necessária<sup>(2)</sup>.

A incidência de metástases cerebrais em doentes com CMM é de cerca de 30-55%, sendo mais comuns em tumores HER2+<sup>(13, 21)</sup>. Deve realizar-se estudo imagiológico com RMN nas doentes que apresentem sintomas neurológicos. Quando as metástases são únicas e acessíveis, aconselha-se o uso de cirurgia ou radiocirurgia no seu tratamento;

quando não é possível, o uso de radioterapia em irradiação holocraniana ou por estereotaxia são opções indicadas. Contudo, estas modalidades terapêuticas apresentam melhores resultados quando existe um controlo prévio da doença a nível sistémico<sup>(2, 22)</sup>.

O tratamento destas metástases pode apresentar-se como um desafio, tanto pela maior resistência intrínseca à terapia, como pela limitação da infiltração dos citotóxicos, imposta pela barreira hemato-encefálica<sup>(51)</sup>. Em doentes que apresentam progressão das metástases cerebrais após radioterapia, o lapatinib em conjunto com a capecitabina tem sido capaz de induzir resposta tumoral em algumas doentes<sup>(35)</sup>. O ensaio clínico EMILIA avaliou retrospectivamente a terapia com T-DM1, com TTP semelhante aos doentes tratados com lapatinib mas duplicação da OS (26.8 vs 12.9 meses)<sup>(52)</sup>. O estudo CEREBEL testou ainda a combinação de trastuzumab com capecitabina, não encontrando diferenças significativas em relação aos tratamentos anteriores<sup>(53)</sup>. Por seu lado, o uso de pertuzumab no estudo CLEOPATRA permitiu um prolongamento do TTP, bem como um ligeiro aumento da OS, apesar de a incidência de metástases cerebrais não ter diminuído<sup>(35)</sup>.

As metástases hepáticas, também frequentes, não têm neste momento uma abordagem específica, devido à falta de ensaios clínicos desenvolvidos neste contexto. As recomendações atuais indicam o controlo da doença através do recurso a quimioterapia sistémica, reservando terapias locais tais como cirurgia, quimioembolização ou radioterapia estereostática para doentes com bom *performance status*, envolvimento hepático limitado e sem lesões noutros órgãos<sup>(2)</sup>.

Na abordagem das metástases pulmonares, mais uma vez a terapia sistémica é a principal responsável pelo aumento da sobrevida. Em casos selecionados de metástases pulmonares únicas, tem sido tentada a metastectomia, com benefício para algumas doentes<sup>(54, 55)</sup>. Se existir derrame pleural maligno, a sua drenagem está indicada quando este se torna sintomático. O tratamento sistémico associado a pleurodese com talco ou fármacos é a abordagem aconselhada. Em tumores da parede torácica, está indicada a sua remoção cirúrgica sempre que exequível, podendo ser considerada a irradiação local<sup>(2)</sup>.

### **3.5. Cirurgia do Tumor Primário**

Sobre a abordagem cirúrgica do tumor primário, deve ter-se em consideração que no CMM esta não tem intuito curativo. De facto, os estudos elaborados até à data apresentam dificuldade em comprovar um aumento da sobrevida em doentes submetidas



a ressecção do tumor primário. Contudo, a consideração deste tumor como um local de origem metastática, que pode ter efeitos imunomoduladores sistêmicos e favorecer a progressão da doença, levou à exploração dos efeitos da sua remoção. Uma meta-análise recente demonstrou um aumento da sobrevida em doentes selecionadas submetidas a cirurgia, sobretudo quando tinham tumores de menores dimensões, menor carga metastática e menos comorbilidades. A localização, estadiamento e classificação molecular do tumor não tiveram impacto nos *outcomes* observados<sup>(56)</sup>.

## **4. Recomendações Terapêuticas**

De um ponto de vista prático, e de forma a sistematizar a informação de acordo com a aplicabilidade clínica, resumem-se em seguida as indicações mais consensuais para o tratamento do CMM consoante a sua classificação molecular.

### **4.1. Tumores Luminais**

Todas as mulheres com CMM RH+ têm indicação para iniciar o seu tratamento com terapia endócrina, a menos que seja necessária uma resposta tumoral rápida, casos em que a quimioterapia passa a ser a arma terapêutica de eleição. As duas nunca devem ser administradas concomitantemente<sup>(22)</sup>.

Tendo em conta as diferenças do ambiente hormonal encontrado em mulheres pré-menopáusicas e pós-menopáusicas, impõe-se uma diferenciação na abordagem terapêutica. As mulheres pré-menopáusicas com CMM RH+ beneficiam do uso de tamoxifeno associado a supressão ovárica com agonistas da GnRH. Quando ocorre progressão sob terapia com tamoxifeno, é recomendada a supressão ovárica química ou cirúrgica, e instituição de tratamento semelhante às doentes pós-menopáusicas<sup>(28, 57)</sup>.

Nas mulheres pós-menopáusicas sem terapia endócrina prévia, está indicada como tratamento de primeira linha uma das três classes de agentes endócrinos, com preferência para os IA por apresentarem melhor TTP e OS<sup>(22)</sup>. O tratamento de segunda e terceira linhas recomendado passa pelo uso sequencial das restantes classes. Algumas associações em estudo que apresentam resultados favoráveis incluem letrozole (IA) com palbociclib (inibidor CDK) no contexto de primeira linha, e fulvestrant (ARE) com palbociclib, ou exemestane (IA) com everolimus (inibidor mTOR) em segunda linha. Estas duas associações são também aconselhadas em mulheres com resistência primária. Em doentes que não apresentem benefício ao fim de várias terapias endócrinas diferentes, que acumulem toxicidade ou desenvolvam uma crise visceral durante o tratamento, está indicado iniciar a quimioterapia antecipadamente<sup>(28, 57)</sup>.

### **4.2. HER2+**

Terapia dirigida deve ser oferecida a todas as mulheres com CMM HER2+, seja em associação com terapia endócrina (se o tumor for também RH+), quimioterapia, ou isoladamente. A associação de trastuzumab e pertuzumab com um taxano é a melhor

escolha como terapia de primeira linha, pela eficácia comprovada do bloqueio duplo contra o HER2. Como terapia de segunda linha, ou para doentes com resistência primária ao trastuzumab, o T-DM1 é atualmente a melhor alternativa. Em terceira linha, surgem outras combinações: trastuzumab com um citotóxico; lapatinib com capecitabina; ou trastuzumab com lapatinib, uma opção eficaz em doentes com progressão prévia a qualquer destes fármacos em monoterapia.

### **4.3. Triplo Negativos**

Nestas doentes a quimioterapia é o único tratamento eficaz, principalmente com taxanos ou antraciclinas. Dada a dificuldade em estabelecer consensos, a seleção do melhor regime a instituir deve ter em conta as comorbilidades da doente e as potenciais toxicidades de cada fármaco. Deve ser realizada terapia com taxanos em doentes previamente tratadas com antraciclinas, para evitar toxicidade cardíaca cumulativa. Dado o curso clínico frequentemente agressivo destas neoplasias, é comum o uso de associações de citotóxicos para uma resposta mais rápida<sup>(2, 22)</sup>.

## 5. Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 43 anos, com história familiar de cancro da mama em duas primas paternas. Há cerca de quatro anos realizou mamografia de seguimento por patologia benigna, tendo sido detetada uma massa no quadrante superior externo da mama esquerda. Foi realizada biópsia, que revelou características benignas, tendo sido recomendada mamografia anual.

Surgiu em Dezembro de 2014 dor no local da lesão, com irradiação para a axila e braço homolateral. A doente negou calor ou rubor da mama, bem como escorrência mamilar. Realizou ecografia mamária em Fevereiro de 2015 que não revelou alterações significativas comparativamente aos estudos prévios, com formações quísticas dispersas bilaterais.

Em Março de 2015 a doente recorreu ao Serviço de Urgência do Centro Hospitalar do Porto por quadro progressivo de desconforto abdominal no hipocôndrio direito, de intensidade moderada e agravamento à compressão, sem posição antálgica ou fatores aliviantes. Refere como sintomas associados enfartamento precoce, anorexia e perda ponderal de 7kg num mês. Nega náuseas, vômitos, disfagia ou alterações do trânsito intestinal.

Ao exame físico, as mamas eram simétricas, com pele normal sem ulcerações, e eram densas à palpação, sobretudo à esquerda, sem nódulos claramente definidos. Região epigástrica e hipocôndrio direito duros e dolorosos à palpação, sem defesa. Em tomografia computadorizada (TC) caracterizou-se tumefação mamária esquerda nos quadrantes superiores, de 4.5cm, com espessamento cutâneo associado, bem como algumas adenopatias no cavado axilar esquerdo. Documentaram-se ainda dois nódulos espiculados nos campos pulmonares à direita, de 18 e 12mm, junto à cisura oblíqua e no lobo inferior, respetivamente, assim como múltiplos nódulos hepáticos em ambos os lobos, e nódulos hipodensos no lobo esquerdo da tiróide.

A doente realizou biópsia percutânea mamária e hepática e estudo analítico com marcadores tumorais a 20 de Março, tendo tido alta com consulta de reavaliação na semana seguinte. A biópsia mamária revelou “Carcinoma Invasor NST, de alto grau nuclear, integrável no grau III (...) identificando-se imagens sugestivas de invasão vascular”. O estudo imunohistoquímico demonstrou negatividade para RH, e HER2 Positivo (3+), com índice proliferativo Ki67 de cerca de 10%. A biópsia hepática confirmou “metástase do Carcinoma NST da mama diagnosticado”. A avaliação analítica

revelou elevação substancial do marcador CA 15.3 (749.7U/mL, Normal  $\leq 25$ ), e menos expressiva do CA 125 (60.1U/mL, N $\leq 35$ ) e do CA 19.9 (51U/mL, N $\leq 27$ ). O restante estudo analítico demonstrou citólise hepática de padrão colestático (ASAT 221U/L, ALAT 202U/L, FA 618U/L, GGT 1004U/L) e função tiroideia normal.

É decidido em consulta de grupo iniciar quimioterapia paliativa com carboplatino e gemcitabina, assim como terapia anti-HER2 com trastuzumab. A doente realizou seis ciclos de tratamento de 21 dias, entre 30 de Março e 13 de Julho de 2015. Apresentou boa resposta clínica e analítica, com redução do CA15.3 para 54U/mL e normalização dos marcadores hepáticos, bem como imagiológica, com evolução cirrótica hepática sem imagens nodulares. Mantinha FEVE preservada (58%), tendo continuado terapêutica anti-HER2 com trastuzumab a cada 21 dias. Desenvolveu posteriormente cefaleias progressivamente mais intensas, pelo que realizou RMN cerebral em Novembro de 2015, que revelou metastização cerebral múltipla com edema associado. Decide-se realização de radioterapia holocraniana, com suspensão do tratamento com trastuzumab neste intervalo. A RMN de controlo a 12 de Janeiro confirmou redução do tamanho das lesões e do edema associado.

A partir de Janeiro de 2016 a doente teve nova subida do marcador CA15.3 (244U/mL) e marcadores de colestase. Foi pedida autorização especial para uso de bloqueio duplo anti-HER2 com trastuzumab e pertuzumab em segunda linha (após progressão sob terapêutica anti-HER2), iniciando paclitaxel semanal com trastuzumab a cada 21 dias até aprovação. Apesar da resposta tumoral progressiva, a 20 de Fevereiro foi detetada reação adversa ao paclitaxel com *rash* exuberante, dessaturação e hipotensão, alterando-se a terapia para docetaxel. A doente desenvolveu dois episódios de neutropenia febril com necessidade de fatores de crescimento, mesmo após redução da dose de docetaxel, pelo que só completou três ciclos deste tratamento. Após aprovação, foi iniciada terapia dupla apenas com pertuzumab e trastuzumab, a 26 de Abril. Mantém até ao momento este esquema de tratamento, com boa resposta tumoral (CA15.3 31.8U/mL) e sem toxicidade cardíaca cumulativa (58.9% em Março deste ano). Apesar de ter suspenso a atividade laboral, a doente apresenta ótimo estado geral, sem impacto significativo da doença nas atividades de vida diárias.

## 6. Discussão

O caso clínico apresentado refere-se a uma doente com CMM HER2+, sem positividade para RH, com metastização pulmonar, hepática e cerebral múltipla.

Analisando o caso em retrospectiva, pode concluir-se que a neoplasia desta doente foi detetada no contexto de uma crise visceral, uma vez que à data da sua observação no Serviço de Urgência a metastização hepática condicionava disfunção deste órgão, com sintomatologia local, elevação enzimática e padrão colestático. Este quadro requer instituição de tratamento capaz de induzir uma resposta tumoral rápida, motivo pelo qual a quimioterapia foi a primeira arma utilizada. Devido ao risco de toxicidade hepática cumulativa numa doente com disfunção de órgão estabelecida, foram selecionados os agentes menos hepatotóxicos, carboplatino e gemcitabina. Dada a positividade para o recetor HER2, considerou-se ainda adequado a associação de bloqueio dirigido a este recetor com trastuzumab. A negatividade para RH excluiu o uso de terapia endócrina no tratamento desta doente.

Uma vez que a metastização era múltipla em todos os órgãos afetados, não foi possível a utilização de terapias locais. O tratamento sistémico permitiu controlo da doença metastática, com melhoria analítica dos parâmetros hepáticos e diminuição do tamanho das lesões. A metastização cerebral múltipla excluiu a possibilidade de realizar cirurgia ou radioterapia localizada, pelo que a irradiação holocraniana foi a técnica utilizada, com resolução da sintomatologia.

O tratamento inicial com citotóxicos foi realizado em seis ciclos, consoante protocolo do Serviço de Oncologia Médica do Centro Hospitalar do Porto. A ausência de toxicidade cardíaca permitiu a continuação do tratamento com trastuzumab, que comprovadamente aumenta a sobrevida, em doentes que o tolerem.

O bloqueio duplo para HER2 com trastuzumab e pertuzumab está aprovado e recomendado internacionalmente enquanto terapia de primeira linha; contudo, o seu uso em segunda linha, em doentes tratadas previamente com trastuzumab, está ainda em estudo. A ausência de recomendações ditou o pedido de autorização especial neste caso. Apesar de ser comum a associação de um taxano a esta combinação, a toxicidade verificada com paclitaxel e docetaxel condicionou a sua suspensão. Uma opção alternativa neste caso poderia ter sido a terapia com T-DM1, mas dada a idade jovem da doente e a boa resposta ao atual regime, foi decidido reservar este tratamento para uma fase posterior, caso ocorra progressão.

## CONCLUSÃO

Apesar da tendência atual no sentido da detecção precoce e redução da mortalidade, o cancro da mama continua a ser uma doença com importância epidemiológica considerável<sup>(1)</sup>. No CMM, uma vez que a cura não é possível, urge desenvolver terapias eficazes que prolonguem e melhorem a qualidade de vida das doentes.

Os tratamentos atualmente disponíveis na prática clínica, sejam citotóxicos ou dirigidos aos RH ou HER2, são responsáveis por um avanço importante neste campo. Contudo, o desenvolvimento de resistências primárias ou secundárias podem ser responsáveis pela falência terapêutica. Neste momento, é necessário encontrar métodos para identificar melhor quais as doentes que beneficiam de cada tratamento, bem como descobrir novas vias de inibição do crescimento tumoral<sup>(2)</sup>.

Os ensaios clínicos têm uma importância fulcral nesse processo, pelo que se recomenda a inscrição de doentes nos mesmos sempre que possível<sup>(22)</sup>. Só desta forma será possível a acumulação de evidência que permita a cada dia tratar mais e melhor uma doença associada a grande morbi-mortalidade como é o CMM.

## BIBLIOGRAFIA

1. International Agency for Research on Cancer. *"Breast Cancer - Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012"* in "GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012". International Agency for Research on Cancer, 2012 [Disponível em: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)].
2. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) dagger. *Ann Oncol*. 2014;25(10):1871-88.
3. Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *J Intern Med*. 2013;274(2):113-26.
4. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(1):1-10.
5. Nickels S, Truong T, Hein R, Stevens K, Buck K, Behrens S, et al. Evidence of gene-environment interactions between common breast cancer susceptibility loci and established environmental risk factors. *PLoS Genet*. 2013;9(3):e1003284.
6. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, et al. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2353-8.
7. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ*. 2014;348:g366.
8. Drukker CA, Schmidt MK, Rutgers EJ, Cardoso F, Kerlikowske K, Esserman LJ, et al. Mammographic screening detects low-risk tumor biology breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(1):103-11.
9. DGS. Abordagem Imagiológica da Mama Feminina. Direção-Geral da Saúde, 2011; Número: 051/2011.
10. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Nineteenth edition. ed. New York, NY. McGraw-Hill; 2015; pp. 524-25
11. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v8-30.



12. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care* (Basel). 2013;8(2):149-54.
13. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Ninth edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015; pp. 306-10
14. Sengelaub CA, Navrazhina K, Ross JB, Halberg N, Tavazoie SF. PTPRN2 and PLCbeta1 promote metastatic breast cancer cell migration through PI(4,5)P2-dependent actin remodeling. *EMBO J*. 2016;35(1):62-76.
15. Lawson DA, Bhakta NR, Kessenbrock K, Prummel KD, Yu Y, Takai K, et al. Single-cell analysis reveals a stem-cell program in human metastatic breast cancer cells. *Nature*. 2015;526(7571):131-5.
16. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2784-95.
17. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3997-4013.
18. Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2015;33(24):2695-704.
19. Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, Winer EP, Leyland-Jones B, Srkalovic G, et al. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3483-9.
20. Madhavan D, Peng C, Wallwiener M, Zucknick M, Nees J, Schott S, et al. Circulating miRNAs with prognostic value in metastatic breast cancer and for early detection of metastasis. *Carcinogenesis*. 2016;37(5):461-70.
21. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3271-7.
22. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, Group EGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii11-9.

23. Andreopoulou E, Sparano JA. Chemotherapy in Patients with Anthracycline- and Taxane-Pretreated Metastatic Breast Cancer: An Overview. *Curr Breast Cancer Rep.* 2013;5(1):42-50.
24. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* 2012;18(11):1639-42.
25. Yardley DA. nab-Paclitaxel mechanisms of action and delivery. *J Control Release.* 2013;170(3):365-72.
26. Watanabe J. Eribulin monotherapy improved survivals in patients with ER-positive HER2-negative metastatic breast cancer in the real world: a single institutional review. *Springerplus.* 2015;4:625.
27. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):594-601.
28. Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7(6):304-20.
29. Santa-Maria CA, Gradishar WJ. Changing Treatment Paradigms in Metastatic Breast Cancer: Lessons Learned. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):528-34; quiz 49.
30. Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattstrom D, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1919-25.
31. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(5):435-44.
32. Yamamoto-Ibusuki M, Arnedos M, Andre F. Targeted therapies for ER+/HER2-metastatic breast cancer. *BMC Med.* 2015;13:137.
33. Zardavas D, Baselga J, Piccart M. Emerging targeted agents in metastatic breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(4):191-210.
34. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):2078-99.

35. Jiang H, Rugo HS. Human epidermal growth factor receptor 2 positive (HER2+) metastatic breast cancer: how the latest results are improving therapeutic options. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7(6):321-39.
36. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724-34.
37. National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer: NICE Guidance; 2006 [Última atualização: Março 2014].
38. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1138-44.
39. Gomez HL, Neciosup S, Tosello C, Mano M, Bines J, Ismael G, et al. A Phase II Randomized Study of Lapatinib Combined With Capecitabine, Vinorelbine, or Gemcitabine in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer With Progression After a Taxane (Latin American Cooperative Oncology Group 0801 Study). *Clin Breast Cancer*. 2016;16(1):38-44.
40. Harbeck N, Huang CS, Hurvitz S, Yeh DC, Shao Z, Im SA, et al. Afatinib plus vinorelbine versus trastuzumab plus vinorelbine in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who had progressed on one previous trastuzumab treatment (LUX-Breast 1): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):357-66.
41. Kumler I, Tuxen MK, Nielsen DL. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(2):259-70.
42. Lee JJ, Loh K, Yap YS. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in breast cancer. *Cancer Biol Med*. 2015;12(4):342-54.
43. Ma CX. The PI3K Pathway as a Therapeutic Target in Breast Cancer. *The American Journal of Hematology/Oncology*. 2015;11(3):23-9.
44. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25-35.

45. Gianni L, Romieu GH, Lichinitser M, Serrano SV, Mansutti M, Pivot X, et al. AVEREL: a randomized phase III Trial evaluating bevacizumab in combination with docetaxel and trastuzumab as first-line therapy for HER2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(14):1719-25.
46. Dirix LY, Reynolds AR. Bevacizumab beyond progression in breast cancer. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1190-1.
47. von Minckwitz G, Puglisi F, Cortes J, Vrdoljak E, Marschner N, Zielinski C, et al. Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as second-line treatment for patients with HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer after first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy (TANIA): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1269-78.
48. Cameron D, Brown J, Dent R, Jackisch C, Mackey J, Pivot X, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):933-42.
49. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, Hood K, Coleman R, Simmonds P, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):114-22.
50. Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, Suarez-Almazor ME. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(1):97-104.
51. Steeg PS, Camphausen KA, Smith QR. Brain metastases as preventive and therapeutic targets. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(5):352-63.
52. Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol*. 2015;26(1):113-9.
53. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, et al. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(14):1564-73.
54. Kyler W, Laski P. Surgical approach to pulmonary metastases from breast cancer. *Breast J*. 2012;18(1):52-7.

55. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Totsch M, Stamatis G. Pulmonary metastases of breast cancer. When is resection indicated? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34(6):1228-34.

56. Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(9):2828-34.

57. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, et al. NCCN Guidelines - Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network; 2015 [Disponível em: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)]

## ANEXOS

### 1. Tratamentos Sistêmicos para o CMM

Quimioterapia	Antraciclinas	Doxorrubicina		
	Taxanos	Docetaxel, Paclitaxel, <i>nab</i> -Paclitaxel		
	Outros	Capecitabina, Ixabepilone, Eribulina, Vinorelbina, Gemcitabina, Platinos		
Terapia Endócrina	MRE	Tamoxifeno		
	IA	Não Esteróides	Anastrozole, Letrozole	
		Esteróides	Exemestano	
	ARE	Fulvestrant		
Agentes Dirigidos	HER2	Inibidores HER2	Trastuzumab, Pertuzumab, T-DM1	
		Inibidores Tirosina Cinase	Reversíveis	Lapatinib
			Irreversíveis	Neratinib, Afatinib
	PI3K/Akt/mTOR	mTOR	Everolimus	
		PI3K	Pictilisib, Buparlisib	
	CDK 4/6	Palbociclib		
	VEGF	Bevacizumab		
Agentes Ósseos	Bifosfonatos	Ácido Zoledrónico, Ácido Ibandrónico		
	Anti- <i>RANKL</i>	Denosumab		